

New Value for Nanomedicine



ナノ医療に新たな価値を

日本精化

Nippon Fine Chemical

日本精化株式会社 リピッド事業本部

「キレイ」のチカラで みんなを笑顔に 日本精化

日本精化は、2018年2月に創立100周年を迎えました。

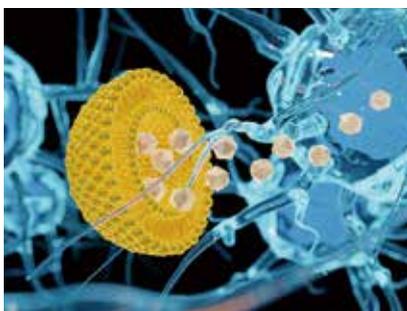
日本樟脳株式会社として1918年に設立された当社は、戦後の樟脳専売制度廃止という大きな試練を乗り越え、油脂事業への転換を果たしました。

1971年、社名を現在の「日本精化株式会社」とし、ファインケミカルメーカーとして新たなスタートを切った後、今日まで、独自の化学分野を切り開くことによって業容を拡大してきました。

これからも、変革し続け、持続的に成長する企業、すべての人々にとって、なくてはならない存在を目指します。

日本精化が手掛ける事業の一つ、リピッド事業では、ドラッグ・デリバリー・システム(薬物送達システム、DDS)が、治療効果の向上や副作用の軽減といった特性によって、近年、注目を集めています。

日本精化が取り組む事業



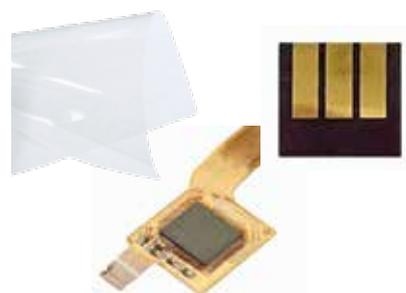
リピッド事業

各種高純度リン脂質の生産、医薬品・化粧品用途のPresome®の製造・開発をサポートしています。



化粧品事業

我々の生活に深く関わるパーソナルケア製品に、お客様の「キレイをお手伝い」する化粧品原料を提供しています。



精密化学品事業

医薬、機能性樹脂、電子材料、その他の多彩な産業分野に原料や中間体を供給しています。

■ 会社概要

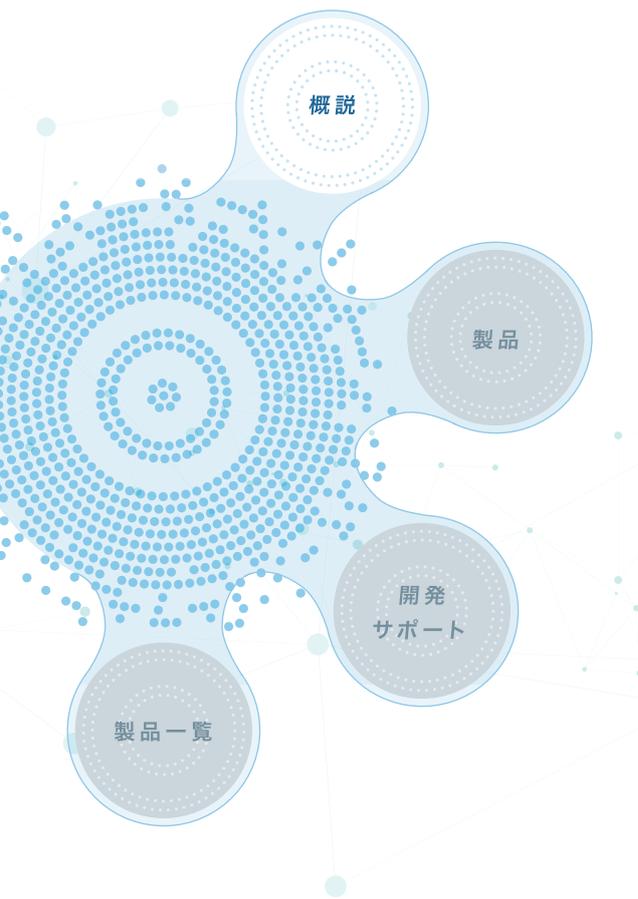
| | |
|---------|--|
| 社名 | 日本精化株式会社 NIPPON FINE CHEMICAL CO., LTD. |
| 設立 | 大正7年(1918年)2月 |
| 資本金 | 59億3322万円 |
| 従業員数 | 415名(グループ全体719名) |
| 事業内容 | 精密化学品の製造販売 化粧品製造販売 工業用化学品の製造販売 不動産の賃貸 |
| 関係会社 | 日精バイリス株式会社 株式会社アルボース 日精プラスチック株式会社 オレオトレード・インターナショナル株式会社 四川日普精化有限公司 日隆精化國際股份有限公司 |
| 上場証券取引所 | 東京証券取引所プライム市場 |

■ 事業所

| | |
|---------------|--|
| 本社 | 〒541-0051 大阪府大阪市中央区備後町2丁目4番9号 日本精化ビル10F |
| 東京支店 | 〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町4番9号 小伝馬町新日本橋ビルディング5F |
| ■ 生産拠点・研究所 | |
| 高砂工場 | 〒676-0074 兵庫県高砂市梅井5丁目1番1号 |
| 加古川東工場 | 〒675-0011 兵庫県加古川市野口町北野(加古川工業団地) |
| 加古川西工場 | 〒675-0019 兵庫県加古川市野口町水足671-4 |
| 神戸工場 | 〒658-0015 兵庫県神戸市東灘区本山南町5丁目4番55号 |
| 研究所 | 〒676-0074 兵庫県高砂市梅井5丁目1番1号 |
| リピッド事業 事務棟 | 〒676-0074 兵庫県高砂市梅井5丁目1番1号 |

CONTENTS

| | |
|---------------------------------|----|
| 脂質粒子とナノ医療 | 4 |
| 有効成分を届けるカプセル | 4 |
| 抗がん剤や新型コロナワクチンに応用 | 5 |
| リピッド事業本部のLNP・リポソーム製品 | 6 |
| リポソームの主原料 高純度リン脂質 | 8 |
| 注射剤グレードに適合 高純度コレステロール | 9 |
| 核酸デリバリーに最適 pH応答性脂質「DOP-DEDA」 | 10 |
| 血中滞留性の向上に寄与 DHSM(ジヒドロスフィンゴミエリン) | 12 |
| リポソームを簡便に調製可能 Presome®(プレソーム) | 14 |
| LNP/リポソーム製剤開発サポート | 15 |
| 研究受託と医薬品開発 | 16 |
| 多様な製造に対応する設備 | 16 |
| 製品一覧 | 18 |



脂質粒子とナノ医療

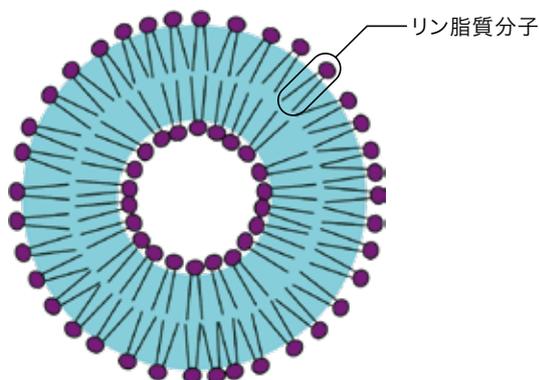
有効成分を届けるカプセル

リピッド事業本部は、LNP（脂質ナノ粒子）やリポソームなどのDDSツールの研究・開発・製造を行っています。

DDSとは、有効成分を、体内の標的とする患部まで効率的に届ける技術のことです。その有効成分を包むカプセルが、LNPやリポソームです。

LNPやリポソームは、直径数100nmの粒子です。

■ リポソームの模式図



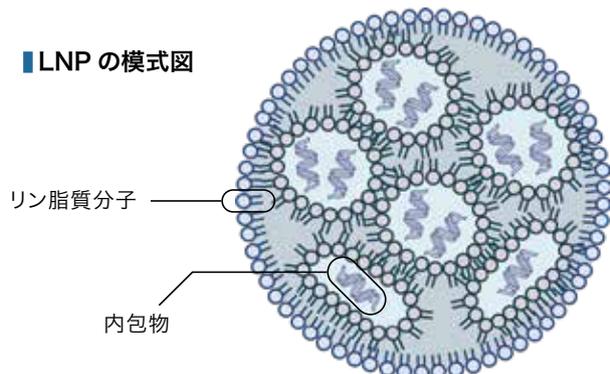
リポソーム

リポソームは、細胞膜の構成成分であるリン脂質をナノサイズのカプセル状にした微粒子です。リポソームの内部には、薬剤やRNAなどの有効成分を取りこむことができます。

LNP

LNPは、リポソームと同じようにリン脂質の膜に覆われた粒子ですが、RNAなどの核酸分子を内包できます。

■ LNPの模式図



抗がん剤や新型コロナウイルスワクチンに応用

LNPやリポソームは、抗がん剤や新型コロナウイルス感染症(covid-19)のワクチンなど、多くの製剤に利用されています。

下表は、LNPやリポソームの技術をつかって開発された製剤の例です。

これらの中には、当社の高純度リン脂質やコレステロール、Presome® (プレソーム)が採用されているものも含まれています。

■ LNP、リポソーム製剤の例

| 適応 | 商品名 (上市年、国) | 原薬(API) | 開発会社 | 脂質組成 |
|-------------------|---|--------------------------------|----------------------|---|
| 真菌症 | AmBisome® (’90, IE/’97, US) | Amphotericin B | Gilead | HSPC/DSPG/Cholesterol |
| 卵巣がんなど | Doxil®/Caelyx® (’95, US/’96, EU) | Doxorubicin | ALZA | HSPC/Cholesterol/ MPEG-DSPE |
| カポジ肉腫 | DaunoXome® (’95, US) | Daunorubicin | Gilead | DSPC/Cholesterol |
| リンパ腫性 髄膜炎 | Depocyt®/Depocyte® (’99, US/’01, EU) | Cytarabine | Pacira | DOPC/DPPG/ Cholesterol/Triolein |
| 加齢黄斑変性症 | Visudyne® (’00, US) | Verteporfin | QLT | DMPC/EPG |
| 術後疼痛抑制 | EXPAREL® (’12, US) | Bupivacaine | Pacira | DEPC/DPPG/ Cholesterol/Tricaprylin |
| 膵臓がん | ONIVYDE™ (’15, US) | Irinotecan | Merrimack | DSPC/Cholesterol/ MPEG-DSPE |
| 急性骨髄性 白血病 | VYXEOS™ (’17, US/’18, EU) | Daunorubicin and Cytarabine | Celator | DSPC/Cholesterol/DSPG |
| 緑膿菌感染症 | ARIKAYCE® (’18, US) | Amikacin | INSMED | DPPC/Cholesterol |
| hATTRアミロイ ドーシス | ONPATTRO® (’18, US/’18, EU) | siRNA | Alnylam | DSPC/Cholesterol/DMG- PEG/DLin-MC3-DMA |
| COVID-19 ワクチン | COMIRNATY® (’20, Worldwide) | mRNA | Pfizer / BioNtech | DSPC/Cholesterol/ALC- 0315/ALC-0159 |
| COVID-19 ワクチン | Spikevax® (’20, Worldwide) | mRNA | Moderna | DSPC/Cholesterol/DMG- PEG/SM-102 |

概説

製品

開発
サポート

製品一覧

リピッド事業本部の LNP・リポソーム製品

日本精化リピッド事業本部では、リン脂質やコレステロールなど、原料の開発・製造や、LNPやリポソームの製剤開発のサポートを行っています。

リポソームの製造工程を簡略化できる Presome[®]も取り扱っています。

参照

日本精化リピッド事業本部が取り扱う全ての製品は、18ページの「製品一覧」でご覧いただけます。

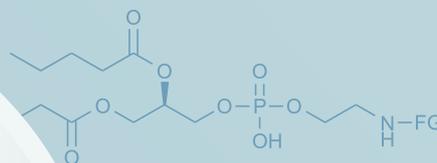
製品1

高純度リン脂質

各種高純度リン脂質はLNPやリポソームの主要な原料です。

各種高純度リン脂質を製造しています。

▶ 8ページ

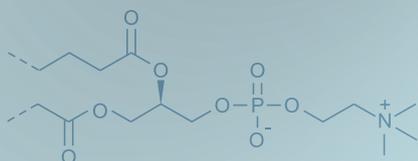


製品2

高純度 コレステロール

純度99%以上の高純度コレステロールを提供できます。

▶ 9ページ



リポソームの主原料

高純度リン脂質

日本精化は、PC (Phosphocholine) を化学的かつ工業的に製造する技術を有しています。

また、PCを出発原料として、酵素反応によってPG (Phosphoglycerol)、PE (Phosphoethanolamine)、LysoPCなどを合成する技術もございます。

GMP管理下で製造している品目もございます。

■ 高純度リン脂質の製品

PC (Phosphocholine)

| 製品名 | C数:不飽和数 |
|------|-----------|
| DPPC | 16:0/16:0 |
| DSPC | 18:0/18:0 |
| DOPC | 18:1/18:1 |
| DEPC | 22:1/22:1 |

PG (Phosphoglycerol)

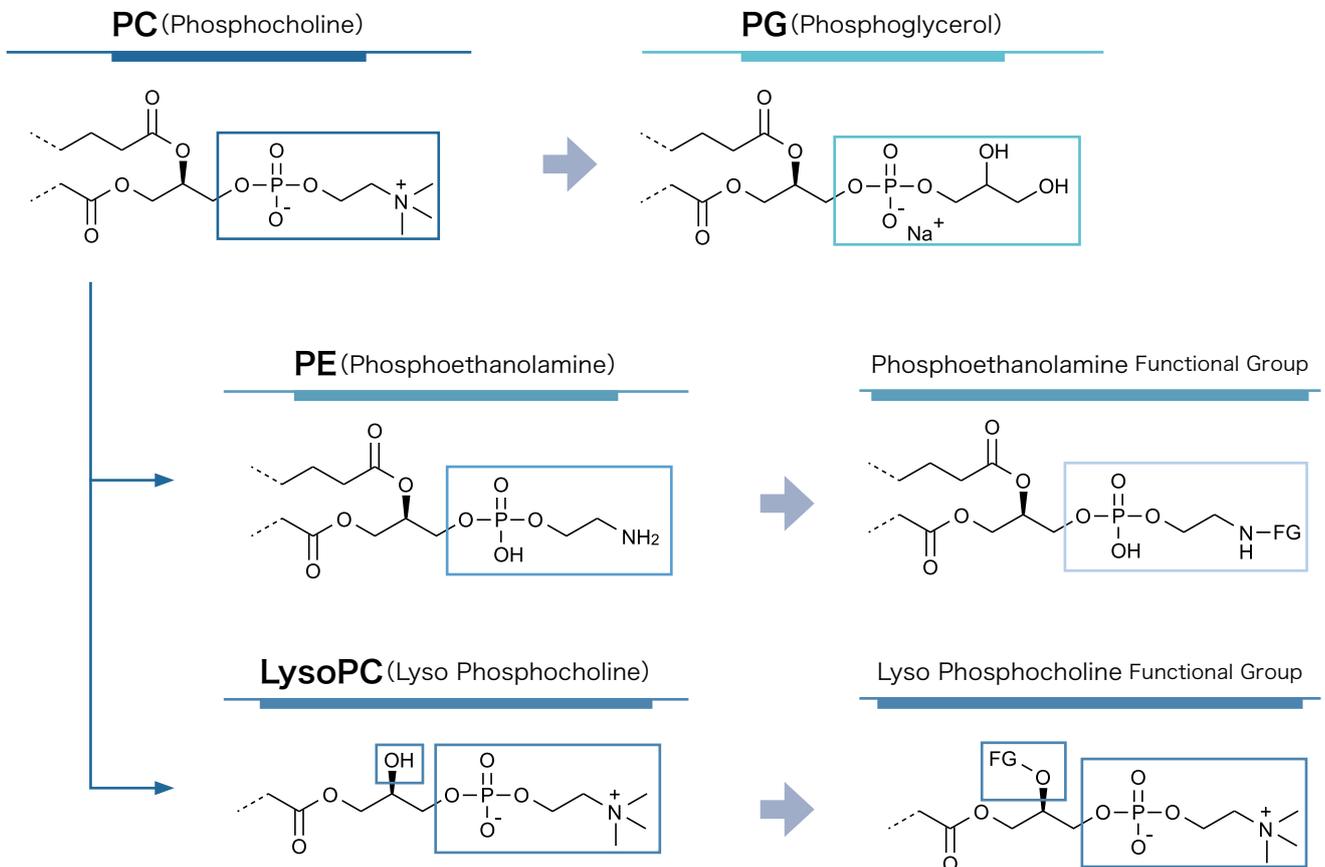
| 製品名 | C数:不飽和数 |
|------|-----------|
| DPPG | 16:0/16:0 |
| DSPG | 18:0/18:0 |
| DOPG | 18:1/18:1 |
| EPG | 複数混合物 |

PE (Phosphoethanolamine)

| 製品名 | C数:不飽和数 |
|------|-----------|
| DOPE | 18:1/18:1 |

Lyso PC

| 製品名 | C数:不飽和数 |
|----------|---------|
| 1-Ste PC | 18:0 |
| 1-Pal PC | 16:0 |



FG:Functional Group

注射剤グレードに適合

高純度コレステロール

日本精化では、ラノリンを精製して、純度99%以上の高純度コレステロール(製品名: Cholesterol HP)を製造しており、上市リポソーム医薬品への採用実績もございます。

バイオ医薬品や医療機器の製造方法に向けたガイドラインであるcGMPに従った管理の下で、JP、NF、EP (parenteral use)に合致した製品を製造しています。また、室温保管可能であることが特長です。

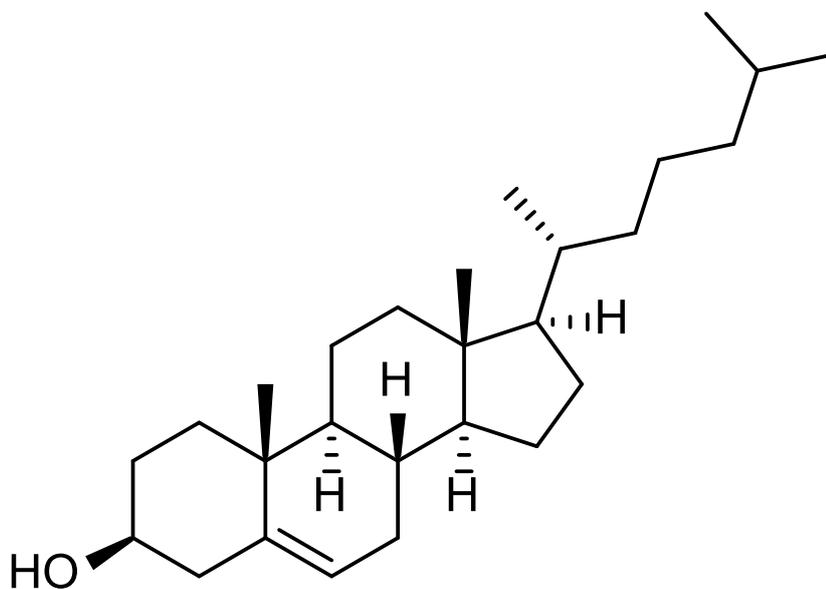
ご希望に応じて、BSEフリー証明書も発行できます。

- DMF 登録 (No.024780)
- cDMF 登録 (No.20170000106)



Cholesterol HP

コレステロールの化学構造式



核酸デリバリーに最適

pH応答性脂質「DOP-DEDA」

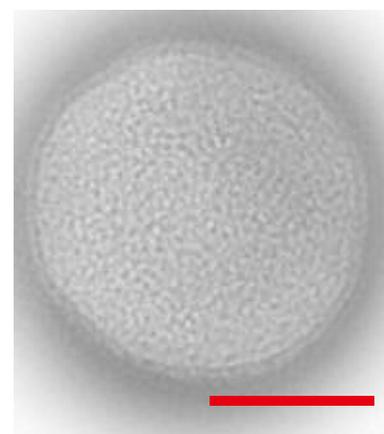
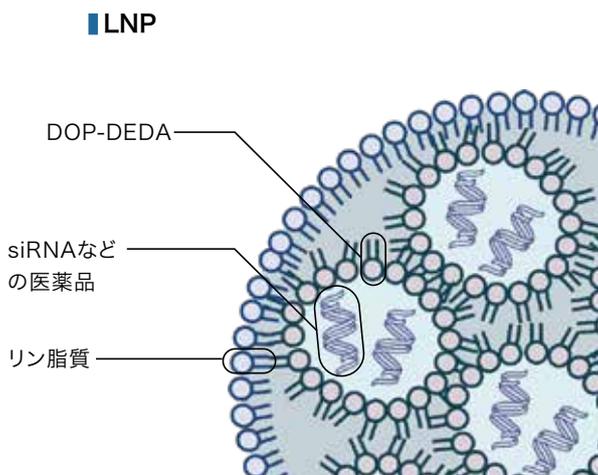
核酸医薬品の1つであるsiRNAは、細胞内に導入されると標的mRNAを分解し、遺伝子発現を抑制できることから、希少疾患やがん治療への応用が期待されています。

しかし、siRNAは酵素による分解を受けやすく、生体安定性が低いという性質があります。また、負電荷を持つため、細胞内への侵入が困難です。

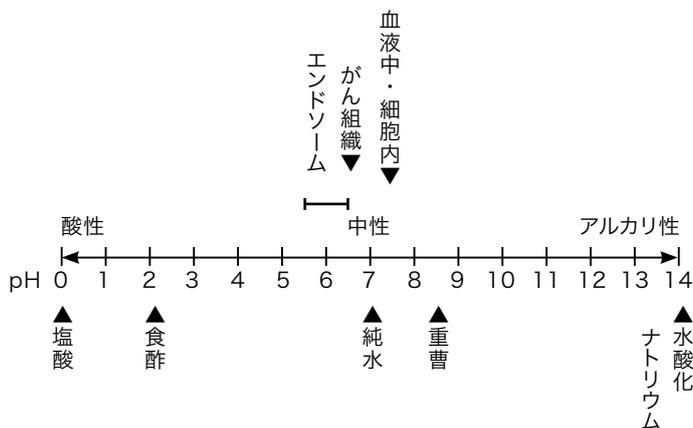
このような背景から、静岡県立大学薬学部との共同研究*によって、pH応答性を持つ脂質「DOP-DEDA」を開発しました。

「DOP-DEDA」は、血液中や細胞内などの生理的条件の環境下(pH7.4)では、負電荷を帯び、細胞内のエンドソーム(pH5.5～6.5)やがん組織(pH6.5)、リソソーム(pH5)などの酸性環境下では、正電荷を帯び、負電荷の細胞膜と融合して、細胞内でRNAなどの薬効成分を放出します。

*『siRNAデリバリーに適した Charge Reversible 脂質～静岡県立大学薬学部との共同研究～
International application No. PCT/JP2018/007736
Y. Hirai et al., Int. J. Pharm. 2020, 585, 119479』

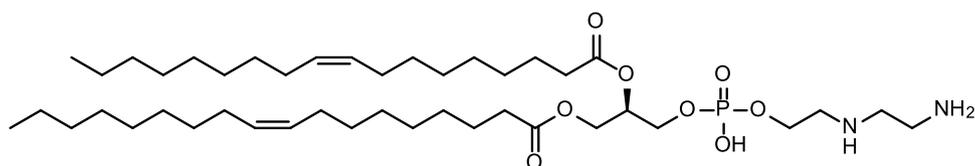


DOP-DEDAの透過電子顕微鏡写真(TEM)。(スケールバーは50nm)



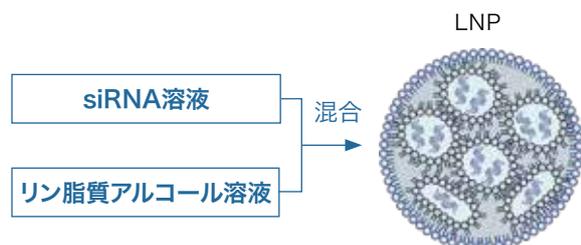
その他のpH応答性脂質もございます。
ご興味ございましたら、リピッド開発部まで
お問い合わせください。

DOP-DEDAの化学構造式



LNPの調製

siRNAを内包するLNPは、siRNAの水溶液とDOP-DEDAを含む脂質溶液を混合して調製します。



表面電位変化

周囲のpH変化に応じてLNPの表面電位が変化します。

| pH | 7.4 | 5.6 | 4.7 |
|------|---------|--------|---------|
| 表面電位 | -24.6mV | +8.2mV | +30.0mV |

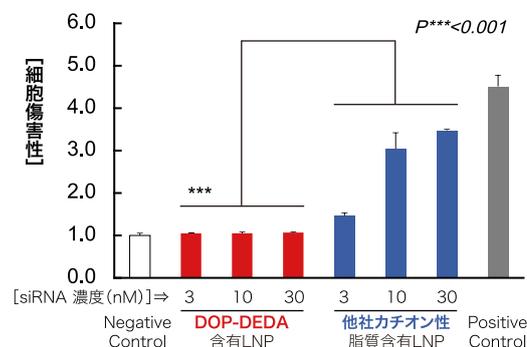
DOP-DEDAは、東京化成工業(株)より試薬販売しております。

製品コード D6219

細胞毒性評価

DOP-DEDAを含有するLNPの細胞に対する毒性は、Negative Controlと同程度で、他社のカチオン性脂質を含有するLNPと比較しても有意に低いことがわかっています。

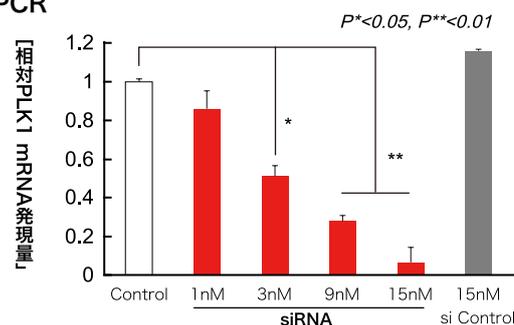
LDH 評価



遺伝子発現抑制効果

DOP-DEDAを含有するLNPは、細胞内で標的とするmRNAを、siRNAの濃度に依存して効果的に抑制します。

RT-PCR



血中滞留性の向上に寄与

DHSM(ジヒドロスフィンゴミエリン)

日本精化は、DHSMを安定的かつ商業的に製造する技術を開発しました。

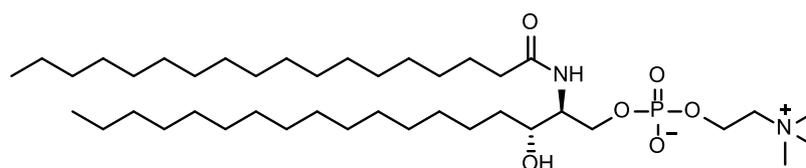
日本精化のDHSMには、下記の特長があります。

- 高純度（純度 97%以上）
- 全合成品
- GMP 条件下で製造
- 一般的なリン脂質より化学的な安定性が高い
- リポソームの血中滞留性向上に寄与*

* 特許WO2018/181963

『Biochimica et Biophysica Acta 1768 (2007) 1121』

DHSMの化学構造式



DHSMは、白色～淡黄色の粉末で、アルコールに溶解します。全合成品のため、天然由来と異なり、脂肪酸鎖の長さが一定で、酸化や加水分解が起こりにくく、品質管理が容易です。

DHSMは、東京化成工業(株)より試薬販売しております。

製品コード T3974

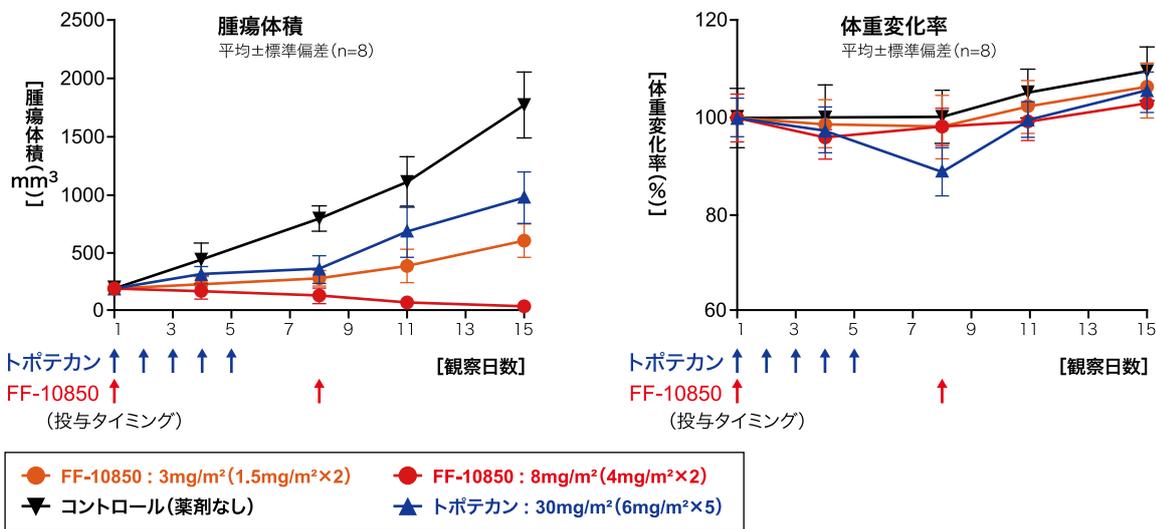
抗がん剤への実施例

DHSMは、富士フイルム社のリポソーム製剤「FF-10850」に使用され、現在、米国で臨床試験を実施中です。

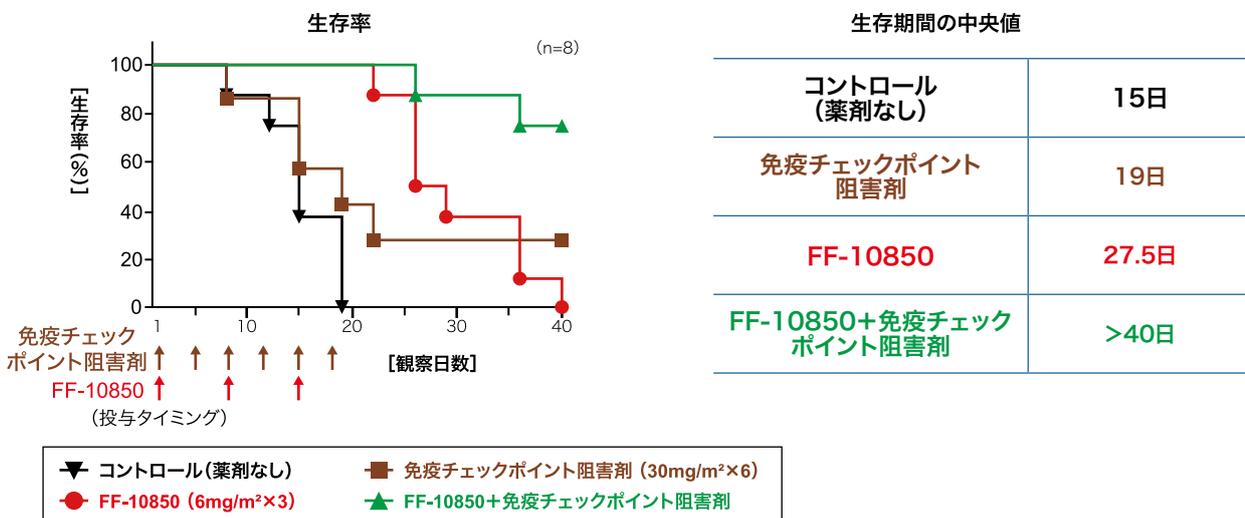
富士フイルム社ニュースより引用

<https://www.fujifilm.com/news/n191118.html>

「FF-10850」と「トポテカン」投与時の腫瘍体積と体重変化率



免疫チェックポイント阻害剤との併用投与時の生存率と生存期間の中央値



リポソームを簡便に調製可能

Presome® (プレソーム)

Presome® (プレソーム)は、日本精化が独自の技術で開発した、リポソームの原料となる脂質混合物です。

Presome®を使うと、有機溶媒を使わずにリポソームを製造できます。

リポソームに内包する物質とPresome®を水溶液に加えて攪拌(かくはん)するだけで、粒子径、数 μm 程度のリポソーム液になり、エクストルーダー（フィルターで粒子径を制御する装置）で粒子径を調整することで、ご希望のリポソーム液が得られます。



リポソーム製造の原料となるPresome®

Presome®製造設備

医薬品に用いるPresome®の生産は、すべての作業を環境管理エリア内で行います。



Presome®製造設備「CRUX システム」



Presome®製造室（環境管理エリア）

Presome®シリーズの脂質組成の例

Presome®には、下表のような脂質組成の製品がございます。

下表の脂質組成のもの以外にも、ご希望の脂質組成で製造可能です。

脂溶性薬剤などの物質を含めたPresome®も、調製できる場合がございます。

| 製品名 | 脂質組成 |
|-----------------|----------------------------|
| Presome® ACD-1* | HSPC:Cholesterol:MPEG-DSPE |
| Presome® PPG-I | DPPC:Cholesterol:DPPG |
| Presome® SST-II | DSPC:Cholesterol:MPEG-DSPE |

*東京化成工業(株)より試薬販売しております。

製品コード P2807

LNP/リポソーム製剤 開発サポート

日本精化がこれまで培ってきた知識や技術
をつかって、御社の新薬開発をサポートし、
新たな商品開発をお手伝いします。

- 研究受託と医薬品開発
- 多様な製造に対応する設備

概説

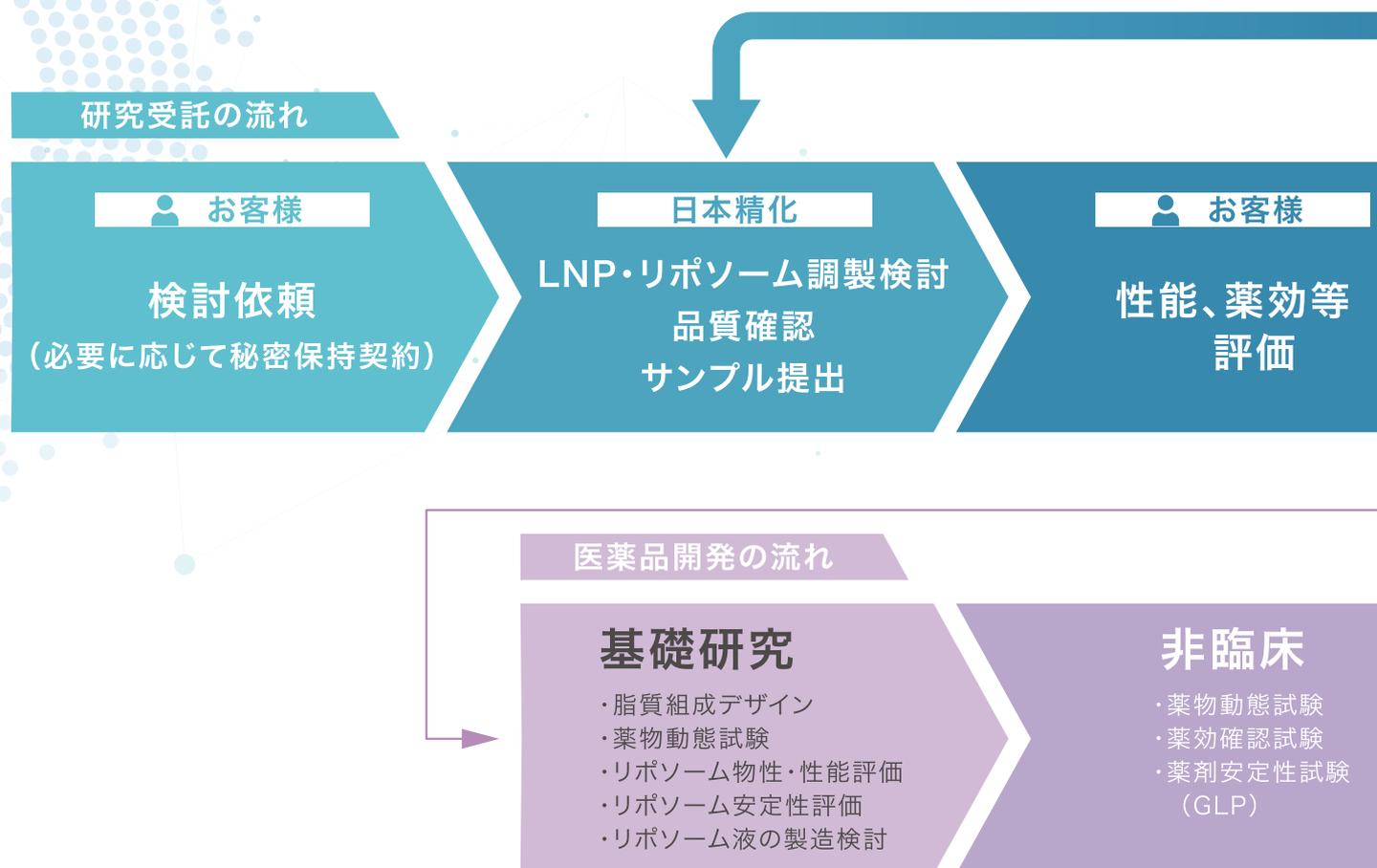
製品

開発
サポート

製品一覧



研究受託と医薬品開発



多様な製造に対応する設備

リポソーム製造装置

日本精化は、少量生産から中量生産まで対応できる豊富なリポソーム製造装置を所有しているため、お客様の多様なご要望にお応えできます。

- 1 ラボスケール凍結乾燥機
- 2 エクストルーダー (φ90mm)
- 3 エクストルーダー (φ142mm)
- 4 精密分散・乳化機
- 5 限外ろ過機
- 6 インラインミキサー





お客様・日本精化

評価内容の確認

お客様・日本精化

基本的な製剤
処方決定

医薬品
開発へ

臨床試験

- ・治験薬製造
- ・治験の実施

承認申請

- ・最終製剤製造
(GMP)

医薬品
発売



5



6

GMPによる品質管理

日本精化は、医薬品規制調和国際会議による原薬のガイドラインであるICHガイドラインを遵守したGMP管理体制を構築して、高い品質を維持することで、お客様から高い評価をいただいています。

米国FDAの査察も数多く経験しています。

概説

製品

開発
サポート

製品一覧

製品一覧

日本精化リピッド事業本部の製品の一覧です。

日本精化では、様々な高純度リン脂質や機能性リン脂質、高純度コレステロール、脂質混合物を製造、販売しています。また、お客様のご要望に応じた脂質の開発、リポソーム/LNPの調製も行っています。

■ 高純度リン脂質

PC (Phosphocholine)

| 製品名 | CAS No. | DMF No. |
|---|------------|---------|
| DPPC (1,2-Dipalmitoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphocholine) | 63-89-8 | 19820 |
| DSPC (1,2-Distearoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphocholine) | 816-94-4 | 20537 |
| DOPC (1,2-Dioleoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphocholine) | 4235-95-4 | 28883 |
| DEPC (1,2-Dierucoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphocholine) | 51779-95-4 | 19577 |

PG (Phosphoglycerol)

| 製品名 | CAS No. | DMF No. |
|--|-------------|---------|
| DPPG (1,2-Dipalmitoyl- <i>sn</i> -glycero-3-[phospho- <i>rac</i> -(1-glycerol)] (sodium salt)) | 200880-41-7 | 32797 |
| DSPG (1,2-Distearoyl- <i>sn</i> -glycero-3-[phospho- <i>rac</i> -(1-glycerol)] (sodium salt)) | 200880-42-8 | 9015 |
| DOPG (1,2-Dioleoyl- <i>sn</i> -glycero-3-[phospho- <i>rac</i> -(1-glycerol)] (sodium salt)) | 67254-28-8 | — |
| EPG (1,2-Diacyl- <i>sn</i> -glycero-3-[phospho- <i>rac</i> -(1-glycerol)] (sodium salt, Egg)) | 383907-64-0 | 8997 |

PE (Phosphoethanolamine)

| 製品名 | CAS No. | DMF No. |
|---|----------|---------|
| DOPE (1,2-Dioleoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphoethanolamine) | 4004-5-1 | 28884 |

Lyso PC

| 製品名 | CAS No. | DMF No. |
|---|------------|---------|
| 1-Ste PC (1-Stearoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphocholine) | 19420-57-6 | — |
| 1-Pal PC (1-Palmitoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphocholine) | 17364-16-8 | — |

その他リン脂質

| 製品名 | CAS No. | DMF No. |
|--|------------|---------|
| HSPC (水素添加大豆PC) (1,2-Diacyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphocholine(Soy)) | 97281-48-6 | 27072 |

■ 機能性リン脂質

| 製品名 | CAS No. | DMF No. |
|---|--------------|---------|
| [PEG化リン脂質]MPEG2000-DSPE (N-(Carbonyl-methoxypolyethyleneglycol 2000)-1,2-distearoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphoethanolamine, sodium salt) | 247925-58-6 | 25329 |
| DOP-DEDA (Dioleoylglycerophosphate-diethylenediamine) | 2247753-10-0 | — |
| DHSM (Dihydrosphingomyelin) | 54353-31-0 | — |
| PAF (2-Acetyl-1-O-hexadecyl-3-phosphatidylcholine) | 77286-68-1 | — |

御社のご要望に応じた脂質の合成も承ります。

■ 高純度コレステロール

| 製品名 | CAS No. | DMF No. |
|--|---------|---------|
| Cholesterol HP (High purity cholesterol) | 57-88-5 | 24780 |

■ Presome® (リポソーム用脂質混合物)

| 製品名 | 脂質組成 | CAS No. | DMF No. |
|----------------|--------------------------------|---------|---------|
| Presome® ACD-1 | HSPC : Cholesterol : MPEG-DSPE | — | 29627 |

ここに挙げている以外にも、お客様のご要望に応じたPresome®を、開発、提供できます。



ナノ医療に新たな価値を

日本精化

Nippon Fine Chemical

問い合わせ先 リピッド事業本部

住所 兵庫県高砂市梅井5丁目1番1号

TEL 079-448-7071 FAX 079-447-8106

✉ lipid@nipponseika.com

<https://www.nipponseika.co.jp/business/lipid/>

